DER EINFLUSS VON SCHNELLER UND LANGSAMER THIOPENTAL - INJEKTION AUF DIE PSEUDOCHOLINESTERASEAKTIVITÄT IM MENSCHLICHEN SERUM

Heinrich Hostalka

München 1971

1972

Aus der Anaesthesieabteilung der Chirurgischen Poliklinik
der Universität München
Leiter: Prof. Dr. Alfred Doenicke — Direktor: Prof. Dr. Fritz Holle

DER EINFLUSS VON SCHNELLER UND LANGSAMER THIOPENTAL - INJEKTION AUF DIE PSEUDOCHOLINESTERASEAKTIVITÄT IM MENSCHLICHEN SERUM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heinrich Hostalka

München 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	**Prof. Dr. A. Doenicke**
Mitberichterstatter:	**Prof. Dr. F. Holle**
Dekan:	**Prof. Dr. W. Spann**
Tag der mündlichen Prüfung:	21. März 1972

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung 1

II. Material 2

III. Problem und Methode 3

Versuchsanordnung 3

Messung der Thiopentalkonz. im Serum 5

Messung der Pseudocholinesteraseaktivität im Serum 6

EEG – Kontrolle 6

IV. Ergebnisse 8

V. Diskussion 19

Thiopental ein Substrat der Pseudocholinesterase? 19

Thiopental ein Inhibitor der Pseudocholinesterase? 19

VI. Zusammenfassung 22

VII. Literatur 23

I. EINLEITUNG

In vorliegender Arbeit wird der Einfluß von Thiopental auf die Pseudocholinesteraseaktivität untersucht.
Dazu wird die Serumkonzentration von Thiopental gemessen und die Pseudocholinesteraseaktivität im Serum bestimmt. Das EEG wird zu diesen beiden biochemischen Parametern in Beziehung gesetzt.

1914 schloß DALE (6) aus der kurzdauernden Wirkung von injeziertem Acetylcholin auf den Blutdruck auf einen im Blut vorhandenen Stoff, der Acetylcholin rasch abbaut.

1932 führten STEDDMANN und EASON (23) die Bezeichnung Cholinesterasen für die Stoffe ein, die Cholinester speichern.

In neuerer Zeit unterteilten WITTAKER (24) und NACHMANNSOHN (zitiert in 8) diese Cholinesterasen in

a) echte Cholinesterase (8,14) oder
Acetylcholin-acetylhydrolase (EC.3.1.1.7.) und

b) Pseudocholinesterase (8,14) oder
Serumcholinesterase (EC.3.1.1.8.).

Das spezifische Substrat der echten Cholinesterase ist das Acetylcholin. Die Pseudocholinesterase spaltet dagegen auch andere Cholinester z.B. Bencoylcholin.

Die reinste Isolierung dieses Enzyms gelang HAUPT et al. (zitiert in 8).

Das Enzym hat ein Molekulargewicht von 350.000 und einen saueren Charakter. (Isoelektrischer Punkt bei pH 2,9 – 3,0.) In der Elektrophorese wandert es im alpha 2 beta-Bereich (8,14).

Die hohe Affinität des Enzyms zu Estern des Cholins und anderen quartären Stickstoffverbindungen, wird durch eine anionische Stelle des aktiven Zentrums erklärt, die auch die hohe Hemmrate durch positiv geladene Inhibitoren verständlich macht.

Die Empfindlichkeit des Enzyms gegenüber diesen Inhibitoren ist wieder unterschiedlich je nachdem welcher Spezies oder welchem Organ es entstammt.

Eine physiologische Aufgabe der Pseudocholinesterase scheint u.a. die Abdichtung der Zellmembran gegenüber Natrium zu sein (8). Ihre positiv inotrope Wirkung auf den Herzmuskel (8) wäre damit erklärt. Ihr biologisches Substrat ist nach GOEDDE, DOENICKE und ALTLAND (14) vermutlich das Butyrylcholin, dessen Funktion im Organismus noch nicht geklärt ist.

II. VERSUCHSPERSONEN UND MATERIAL

Zu den Versuchen haben sich sieben gesunde männliche Versuchspersonen im Alter von 21 bis 30 Jahren gegen Bezahlung zur Verfügung gestellt.

Zur Narkose wurde das unter dem Namen Pentotal im Handel befindliche Thiopental der Firma Abbot verwandt.

Zur EEG-Überwachung benützten wir ein 12-kanäliges Gerät der Firma Hellige.

III. PROBLEM UND METHODE

Es sollte die Frage geklärt werden, ob die Injektionsgeschwindigkeit bei einer intravenös eingeleiteten Narkose mit Thiopental einen Einfluß auf die Aktivität der Pseudocholinesterase im Serum hat.
Zur Beantwortung dieser Frage wurden folgende Parameter gewählt:

1. Thiopentalkonzentration im Serum
2. Pseudocholinesteraseaktivität im Serum
3. EEG-Kontrolle zur Beurteilung der Schlaftiefe.

Die Versuchsanordnung war folgendermaßen:

Den Versuchspersonen wurde in vierwöchigem Abstand einmal 5 mg/kg Körpergewicht Thiopental schnell injeziert (5 sec.) und einmal langsam (30 – 60 sec.).

Die EEG-Überwachung begann 10 Minuten vor der Injektion und endete 60 Minuten nach der Injektion. Dabei registrierten acht Kanäle die Hirnströme, die restlichen Kanäle zeichneten ein Okulogramm, Mechanigramm und ein EKG auf.

Das EEG wurde bipolar von der paramedianen Längsreihe abgeleitet und zwar

frontal – praezentral
praezentral – zentral
zentral – parietal
parietal – occipital (Abb. 1)

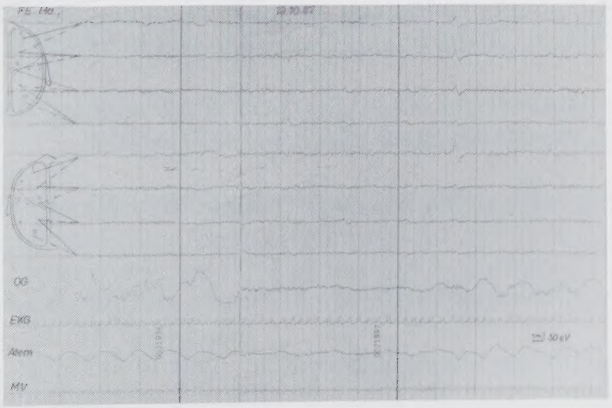

Abb. 1: Ableitung von einer gesunden, männlichen 27-jährigen Versuchsperson

Bildteil A:
Wachzustand, regelmäßige alpha-Tätigkeit mit Übergang in Schläfrigkeit (B_0) mit flachen theta-Wellen. Okulogramm (OG): Lidartefakte mit nachfolgenden langsamen Augenbewegungen (LAB).
EKG: Pulsfrequenz 75/min.
Atemfrequenz: 20/min.
Mikrovibration (MV): keine Myokloni.

Bildteil B:
Einschlafstadien (B_1) mit weiterbestehender theta-Tätigkeit, sigma-Spindeln, Vertexwellen und einem K-Komplex.
Okulogramm: keine Bulbusbewegungen.
Nach K-Komplex erneutes Auftreten von LAB.
EKG: Pulsverlangsamung auf 65/min, nach K-Komplex Beschleunigung auf 70/min.
Atmung: Flach, Frequenz: 15/min nach K-Komplex 22/min.
MV: unverändert.

Die Elektroden für das **Okulogramm**, zur Messung der langsamen **Augenbewegungen** (LAB) und des **Lidflatterns**, wurden beidseitig am lateralen Lidwinkel festgeklebt.

Die **Mikrobewegungen** (MV) wurden über einen Mikrovibrationsmesser (PHILIPS), der mit den Beinen der Versuchspersonen in Kontakt stand, aufgezeichnet.

Die **Papiergeschwindigkeit** betrug 7,5 mm/sec.

Die Messung der Schlaftiefe stützt sich auf Arbeiten von DEMENT und KLEITMANN (7), GIBBS (13), ROTH (22) und LOOMIS (19).

Ausgewertet wurde visuell im 40-Sekunden-Intervall nach dem Schema von LOOMIS, modifiziert nach KUGLER (18) Abb. 2.

Durch das mitgeschriebene EKG war eine kontinuierliche Pulskontrolle möglich.

Ergänzend wurde in Abständen von 5 Minuten der Blutdruck gemessen.

Die Thiopentallösung wurde über eine Braunüle in die rechte Cubitalvene injeziert.

Das Blut für die Bestimmung der Thiopentalkonzentration und der Pseu-

docholinesteraseaktivität im Serum wurde ebenfalls mittels einer Braunüle aus der linken Cubitalvene entnommen.

STADIENBEZEICHNUNG					EEG - MUSTER	
GIBBS	DEMENT. Frz. Aut.	LOOMIS	VERHALTEN	ROTH	FÜHRENDES KENNZ.	REAKTION
			Wachheit	A_0	Normvariante	Lidschlußeffekt
very slight sleep	I	A	Ermüdung	A_1 A_2 1	α diffus α sparlich	Lidschlußeffekt
		B	Nullstadium	B_0 2a	flache ϑ	fehlt
			Einschlafen	B_1 2b	σ klein	
				B_2 2c	σ hoch	Vertex - Wellen
Light s.	II	C	Leichter Schlaf	C_0 C_1 C_2 3	hohe ϑ, 30 % t hohe ϑ, 50 % t hohe ϑ, 80 % t	K - Komplex
moderately deep s.	III	D	Mittlerer Schlaf	D_0 D_1 D_2 4	δ, 30 % t δ, 50 % t δ, 80 % t	breite K-Kompl δ - Aktivität
very deep s.	IV	E	Tiefer Schlaf	E 5	δ kontinuierlich	fehlt
activity = dreaming	V		Periode d. Augenbewegungen	PAB	A_1 - B_2	fehlt (B_0) oder
	I/REM = rapid eye movements				Augenbewegungen	Vertex Wellen

Abb. 2: Schlafstadien nach KUGLER.
Aus „Kugler J. Elektroencephalographie in Klinik und Praxis G. Thieme", Stuttgart 1966
Um mit den Schlafstadien rechnen zu können, wurde $A_0 = 0 \quad - \quad A_1 = 1$ *usw.* $\quad - \quad E = 12$ *gesetzt.*

Die Thiopentalkonzentration im Serum
wurde nach 0,5 Minuten, 1 Minute, 2 Minuten, 4 Minuten, 8 Minuten, 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten und 120 Minuten nach der Methode von GOLDBAUM (16) modifiziert nach FREY bestimmt.

Hierzu wurde 1 ml Serum mit 1 ml einer 1,5 molaren NaH Po -Lösung versetzt und im Scheidetrichter manuell 5 Minuten mit 50 ml Chloroform p.a. ausgeschüttelt.
Die Chloroformphase wurde durch Filtration geklärt und in einem zweiten Scheidetrichter 5 Minuten manuell mit 4 ml 0,45 – NaOH extrahiert. Die wässrige Phase wurde vom Chloroform getrennt und zur photometrischen Bestimmung in der 1 cm-Quarzkuvette eines Beckman – DU – Spektralphotometers verwendet.

Als Maß für die Menge Thiobarbiturat wurde die Extinktionsdifferenz zwischen 305 und 325 m benutzt.

Gemessen wurde gegen den unmittelbar vor der Injektion des Thiobarbiturats abgenommenen Leerwert. Zum Ausgleich des bei der Filtration verlorengehenden Chloroform-Anteils wurde das Ergebnis mit dem Faktor 1,05 multipliziert.

Als Maß für Thiopentalkonzentration im Serum wurde die jeweilige Extinktion angegeben.
Innerhalb 60 Minuten wurde in denselben Abständen wie bei der Thiopentalkonzentrationsbestimmung Blut für die Messung der Pseudocholinesteraseaktivität abgenommen.

Bestimmung der Pseudocholinesteraseaktivität im Serum

Nach KALOW und LINDSAY (17) wird der Abbau des Substrates Benzoylcholin durch die Abnahme der Extinktion bei einer Wellenlänge von 240 m gemessen. Benzoylcholin zeigt bei 240 m eine starke Absorption, während die Spaltprodukte Cholin und Benzoesäure bei dieser Wellenlänge nur eine geringe Absorption aufweisen.
Die Methode nach KALOW wird von vielen Autoren als eine der genauesten Bestimmungsmethoden der Pseudocholinesteraseaktivität angesehen.

Verfahren:

Lösungsmittel:	0,0667 molarer Phosphatpuffer pH 7,4 ($26^{o}C$) (47,213 g $Na_2HPO_4x2H_2O$ + 9,078 g KH_2PO_4 in 5 l dest. Wasser)
Lösungen:	
I. Substrat:	2×10^{-4} molares Benzoylcholinchlorid (2,437 mg Benzoylcholinchlorid in 100 ml Lösungsmittel)
II. Enzym:	Serum (1 : 100) verdünnt
Testansatz:	1,0 ml Lösungsmittel + 1,0 ml Lösung I + 2,0 ml Lösung II $T = 26^{o} C$
Testdauer:	3 Minuten

Der Test wird in Quarzküvetten (10 mm Lichtweg) bei 240 m im Beck-

mann–DU–Photometer bei 26° C durchgeführt. Die Absorption des Serums wird mit Hilfe einer O - Küvette eliminiert (Serum 1 : 200 in Lösungsmittel).

Die Enzym-Aktivität ergibt sich durch Multiplikation der E-Werte über 3 Minuten bei 26° C mit dem Faktor 1000.

Die Aktivität der Pseudocholinesterase wird nach KALOW in E_x x 1000/ 3 Min. 26° C angegeben.

Durch technische Schwierigkeiten (verstopfte Braunüle, zu langes Stehenlassen der Blutproben) konnten eine Thiopental- und drei Pseudocholinesteraseaktivitäts-Bestimmungen nicht durchgeführt werden.

Thiopental

Tab. 1 zeigt die gemessenen Extinktionen entsprechender Thiopentalkonzentrationen während der verschiedenen Abnahmezeiten bei schneller Injektion.

VP	0	0,5	1	2	4	8	15	30	60	120
					Minuten					
1	0	0,27	0,86	0,49	0,42	0,32	0,27	0,19	0,16	0,14
2	0	0,26	1,62	0,25	0,21	0,21	0,15	0,14	0,13	0,09
3	0	0,80	0,72	0,54	0,35	0,30	0,29	0,23	0,14	0,08
4	0	0,01	1,00	0,60	0,50	0,40	0,30	0,22	0,18	0,16
5	0	0,01	0,10	0,30	0,20	0,20	0,15	0,10	0,04	0,03
6	0	0,05	0,18	0,30	0,26	0,28	0,24	0,19	0,14	0,08
7	0	0,02	1,34	0,70	0,51	0,41	0,30	0,23	0,17	0,13
Mittelwert	0	0,20	0,83	0,45	0,35	0,30	0,25	0,19	0,15	0,10

Tab. 1: Thiopental-Extinktionen bei schneller Injektion

Tab. 2 zeigt dasselbe bei langsamer Injektion

VP	0	0,5	1	2	4	8	15	30	60	120
					Minuten					
1	0	0,05	0,58	0,85	0,42	0,36	0,26	0,22	0,18	0,14
2	0	0	0,45	0,92	0,49	0,37	0,29	0,25	0,19	0,12
3	0	0	0,08	—	0,56	0,38	0,26	0,23	0,16	0,14
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	0	0	0,91	0,67	0,44	0,31	0,23	0,19	0,14	0,12
6	0	0	0,20	0,55	0,46	0,52	0,41	0,17	0,15	0,11
7	0	0,01	0,22	1,40	0,55	0,37	0,27	0,19	0,13	0,10
MW	0	0	0,55	0,88	0,49	0,39	0,29	0,23	0,16	0,12

Die Tabellen zeigen, daß bei langsamer Injektion der Thiopentalspiegel im Serum 1 Minute später sein Maximum erreicht hat als bei der schnellen Injektion.
Nach 120 Minuten ist die Konzentration praktisch gleich.

Abb. 3 und 4 verdeutlichen das unterschiedliche Verhalten der Thiopentalkonzentrationen im Serum bei schneller bzw. langsamer Injektionsgeschwindigkeit.

Da die unterschiedlichen Konzentrationen bei langsamer bzw. schneller Injektion hauptsächlich zwischen der 1. und 8. Minute gemessen wurden, zeigt das Diagramm nur die 1. – 15. Minute.

Um eine bessere Vergleichsmöglichkeit zu erhalten, wurden in Abb. 5 die Mittelwerte der Extinktionen bei schneller bzw. langsamer Injektion nebeneinander gezeichnet.

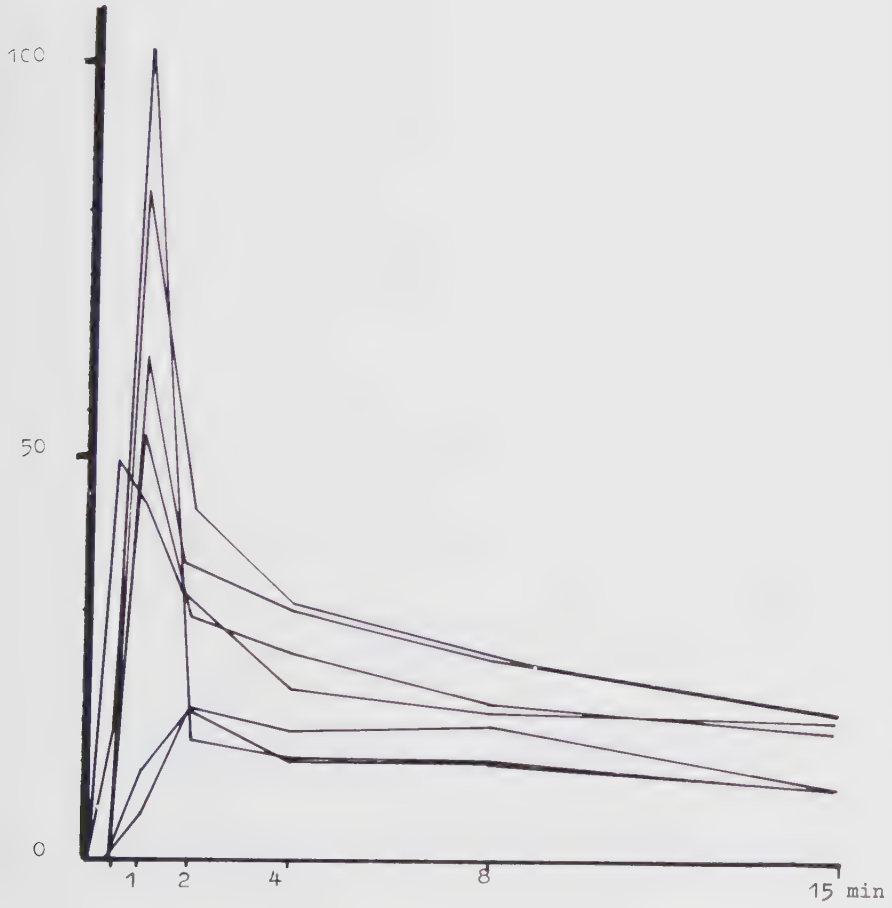

Abb. 3: Thiopentalkonzentrationen im Serum bei schneller Injektion.

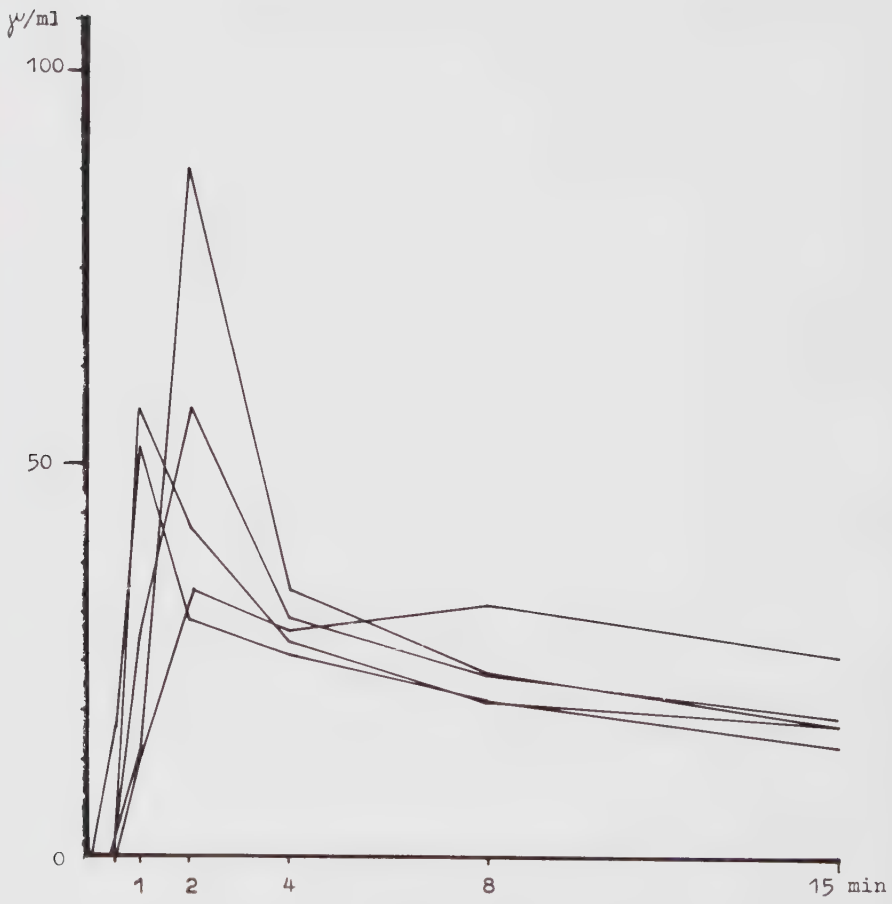

Abb. 4: Thiopentalkonzentration im Serum bei langsamer Injektion.

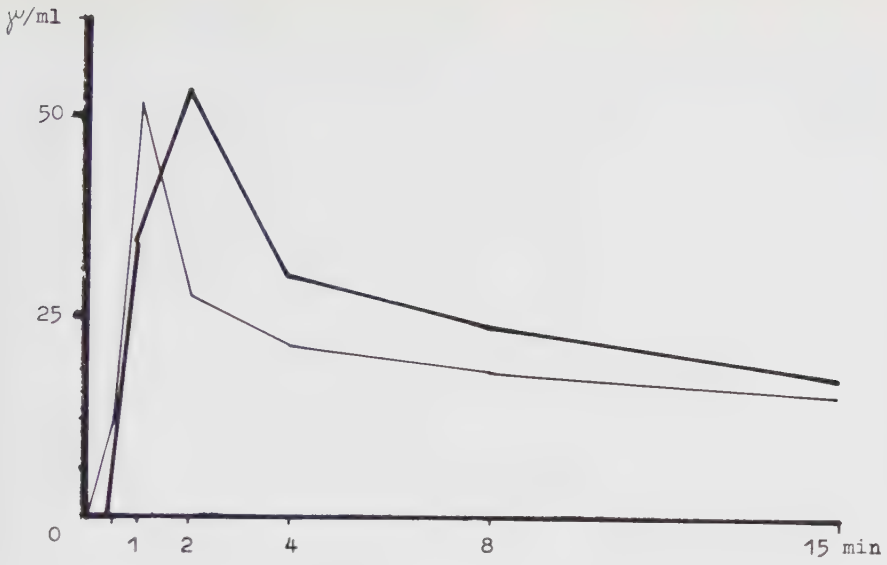

Abb. 5: Mittelwertskurven der Thiopentalkonzentrationen
Dünne Linie – schnelle Injektion
Dicke Linie – langsame Injektion

Pseudocholinesteraseaktivität

In Tab. 3 sind die Werte der Pseudocholinesteraseaktivität (E_X x 1000/ 3 Min. 26° C) bei schneller Injektion, in Tab. 4 die Werte bei langsamer Injektion von Thiopental eingetragen.

Die max. Hemmung der Aktivität lag mit 96 bei der schnellen Injektion in der 4. Minute.

Bei der langsamen Injektion wurde die Aktivität mit 92 erst in der 30. Minute maximal gehemmt.

VP	0	0,5	1	2	4	8	15	30	60	120
					Minuten					
1	105	104	103	98	93	90	90	94	101	104
2	105	104	104	104	93	99	100	102	104	104
3	114	113	112	100	105	108	108	110	112	114
4	94	94	93	88	78	88	90	93	94	94
5	125	120	120	117	107	119	125	125	125	125
6	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
7	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
MW	108	107	105	101	96	101	102	105	107	108

Tab. 3: Die Werte der Pseudocholinesteraseaktivität (E_x x 1000/3 Min. 26° C) nach schneller Thiopentalinjektion.

VP	0	0,5	1	2	4	8	15	30	60	120
					Minuten					
1	95	95	94	94	94	88	88	70	84	88
2	96	94	94	94	94	94	85	71	85	87
3	136	136	136	136	136	135	135	115	112	119
4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
5	100	100	97	94	94	90	96	94	95	99
6	131	131	126	128	127	127	128	126	124	124
7	87	87	87	85	84	75	70	77	77	75
MW	108	107	106	105	105	101	100	92	96	99

Tab. 4: Die Werte der Pseudocholinesteraseaktivität (E_x x 1000/3 Min. 26°C) nach langsamer Thiopentalinjektion.

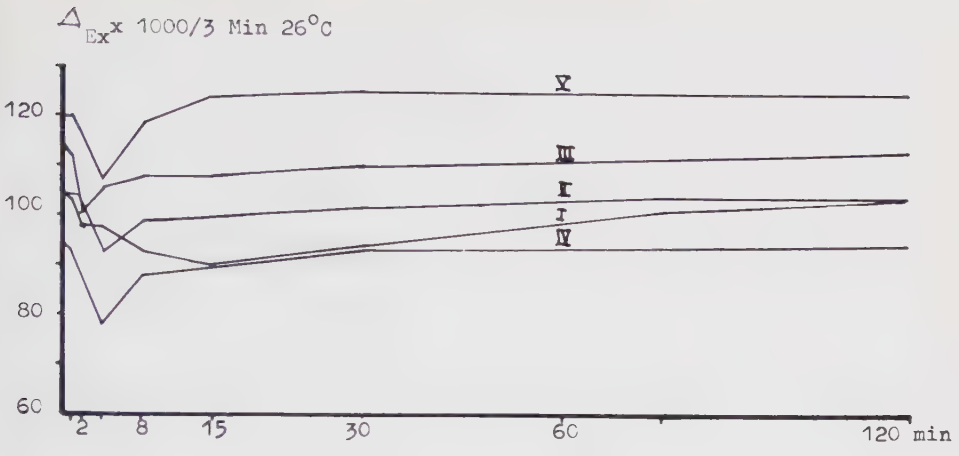

Abb. 6: Die Änderung der Pseudocholinesteraseaktivität bei schneller Thiopentalinjektion

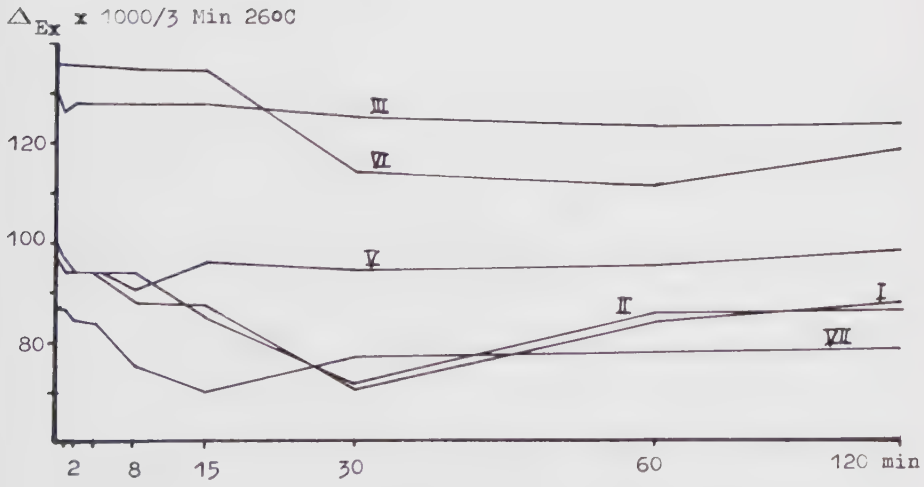

Abb. 7: Die Änderung der Pseudocholinesteraseaktivität nach langsamer Thiopentalinjektion

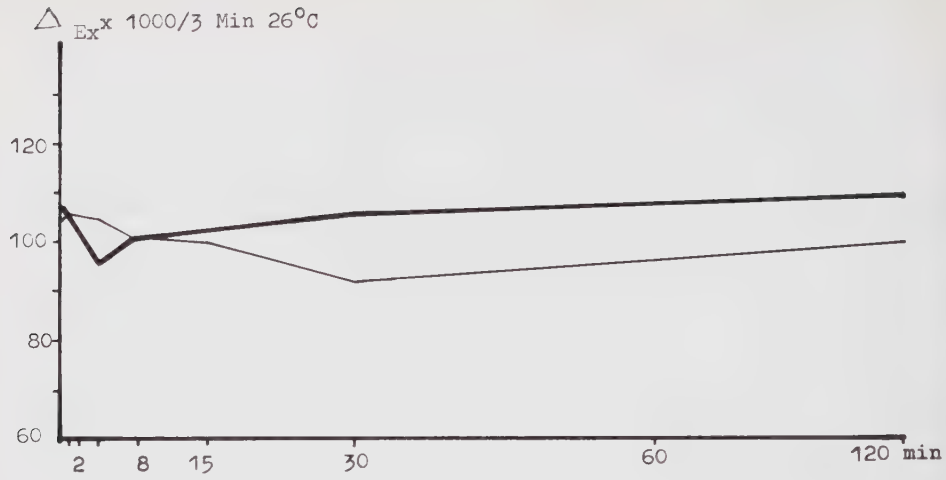

Abb. 8: Gegenüberstellung der Mittelwerte der Pseudocholinesteraseaktivität nach schneller (dicke Linie) und langsamer (dünne Linie) Injektion.

Die Gegenüberstellung der Mittelwerte der Pseudocholinesteraseaktivität (Abb. 8) zeigt nach schneller Injektion eine rasche Abnahme und eine schnelle Zunahme der Aktivität.

Der Ausgangswert wird nach 2 Stunden wieder erreicht.
Nach langsamer Injektion nimmt die Aktivität langsamer und stärker ab, der Ausgangswert wird nach 2 Stunden noch nicht erreicht.

E E G

In Abb. 9 und 10 werden die mittleren Schlafstadien nach schneller Injektion dargestellt, in Abb. 11 und 12 die Mittelwerte der Schlafstadien bei langsamer Injektion.

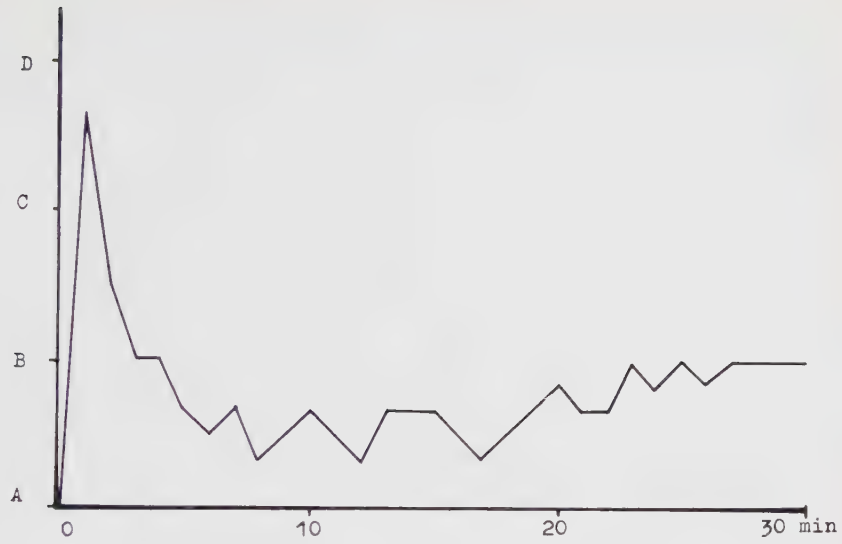

Abb. 9: Die Mittelwerte der Schlafstadien nach schneller Thiopentalinjektion (0. – 30. Minute)

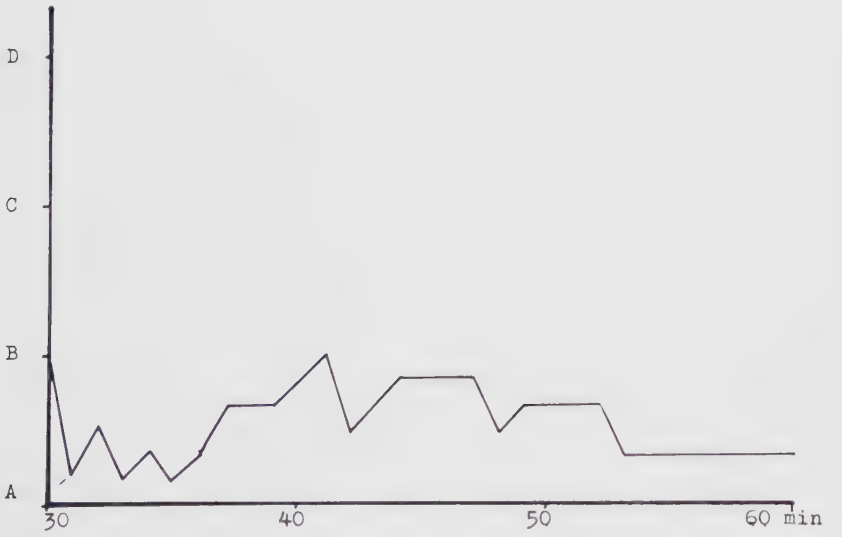

Abb. 10: Die Mittelwerte der Schlafstadien nach schneller Thiopentalinjektion (30. – 60. Minute)

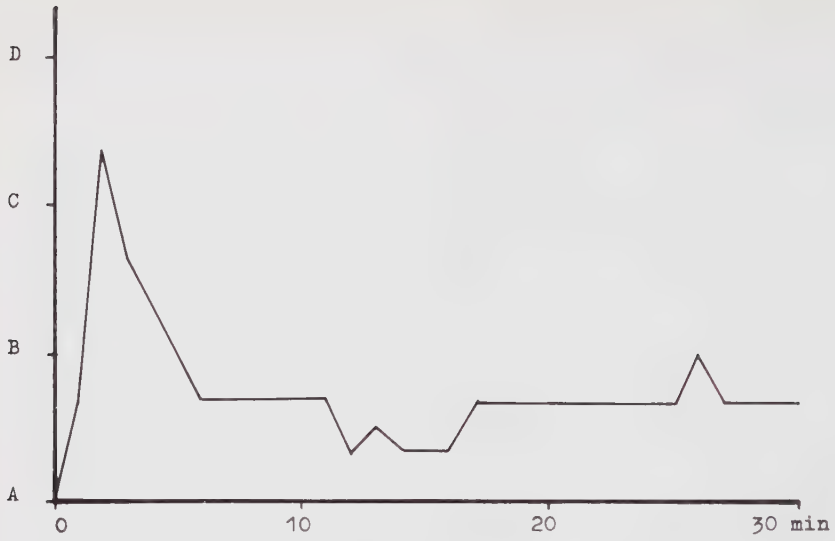

Abb. 11: Mittelwerte der Schlafstadien nach langsamer Thiopentalinjektion (0. – 30. Minute)

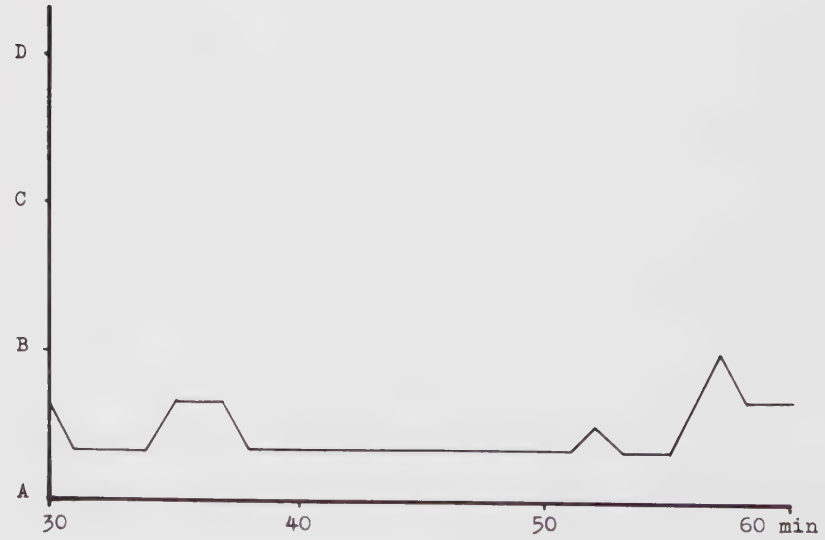

Abb. 12: Mittelwerte der Schlafstadien nach langsamer Thiopentalinjektion (30. – 60. Minute)

Nach schneller Injektion von Thiopental beginnt die Narkose früher, ist tiefer und endet eher als nach langsamer Injektion. Einzelne Versuchspersonen (z.B. VP 1) erreichen bei langsamer Injektion nur Schlafstadien von B_O.

Kreislauf

Abb. 13 und 14 zeigen den Einfluß der Injektionsgeschwindigkeit auf Puls und Blutdruck. Der leichte Blutdruckabfall zu Narkosebeginn ist nach schneller und langsamer Injektion fast gleich. Die Pulsfrequenz steigt nach langsamer Injektion etwas stärker an als nach schneller.

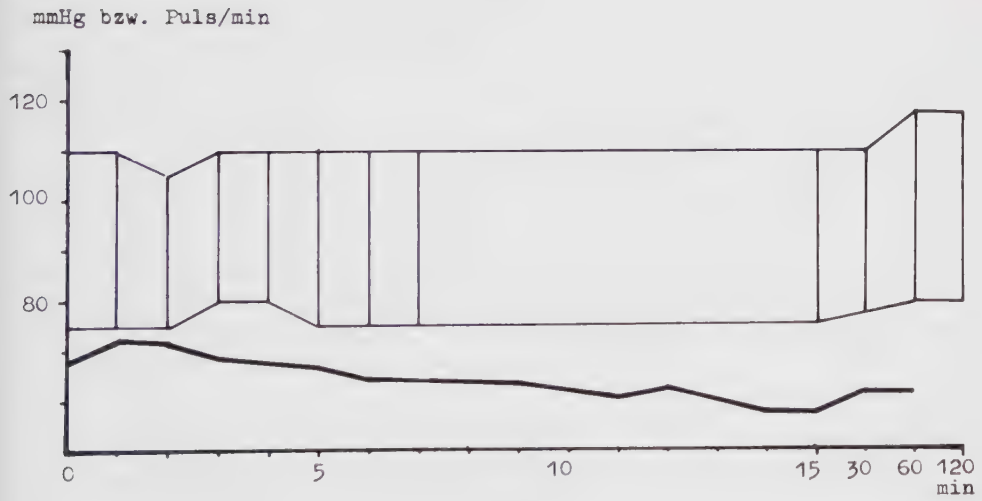

Abb. 13: Verhalten von Puls und Blutdruck nach schneller Injektion von Thiopental

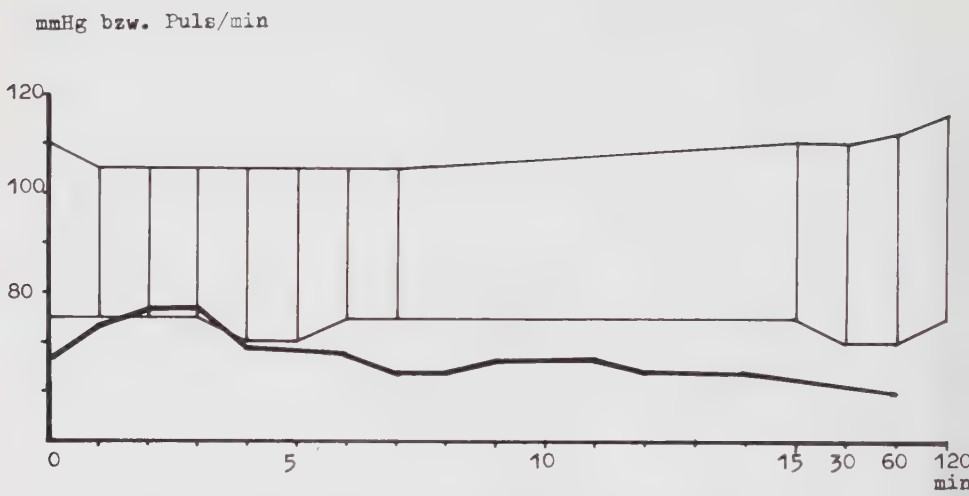

Abb. 14: Verhalten von Puls und Blutdruck nach langsamer Injektion von Thiopental

V. DISKUSSION

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine Verminderung der Pseudocholinesteraseaktivität im Serum sowohl nach schneller als auch nach langsamer Injektion von Thiopental.

Diese Aktivitätsminderung kann theoretisch zwei Ursachen haben:

1. Thiopental ist ein Substrat der Pseudocholinesterase
2. Thiopental ist ein Inhibitor dieses Enzyms.

Zu 1.
Da Thiopental im Organismus über Desulfurierung (12) und Seitenkettenoxydation (2, 3, 5) über bekannte Mechanismen abgebaut wird, ist ein Nachweis dieser Umwandlungsprodukte kein Beweis für eine Umsetzung von Thiopental durch die Pseudocholinesterase, die auch aufgrund ihres Wirkungsmechanismuses (hydrolythisches Enzym) nicht in der Lage wäre, eine solche Reaktion zu kathalysieren.

Eine Ringspaltung, die in vitro schon durch einfaches Stehenlassen einer Thiopentallösung erfolgt, wäre durch dieses Enzym zwar möglich, findet aber im Organismus bei physiologischem pH nur im geringen Maße statt (1).

Weiterhin sind die hierbei entstehenden Ureide und Acetamide wasserunlöslich und daher noch weniger nierengängig, als die Ausgangssubstanz. Eine Entgiftung wäre auf diesem Wege nicht möglich.

Aus diesen Gründen ist die Möglichkeit der Ringspaltung durch die Pseudocholinesterase nicht sehr wahrscheinlich. Die an der beta-Oxydation beteiligten Enzyme hingegen können bei einem physiologischen pH gut die an C_5 fixierte Seitenkette oxydieren. (1)

Auch in vitro konnten nach Inkubation von Thiopental und Pseudochilinesterase keine Metaboliten nachgewiesen werden, die durch Seitenkettenoxydation oder Ringspaltung entstanden sein könnten (persönliche Mitteilung DOENICKE).

Eventuelle Desulfurierungsprodukte (Pentobarbital) können mit der von uns angewandten Nachweismethode nach GOLDBAUM in der vorliegenden Konzentration nicht von Thiopental unterschieden werden.

Zu 2.
Wahrscheinlicher ist eine inhibitorische Wirkung von Thiopental auf die Pseudocholinesterase

Hier sind zwei Formen der Hemmung möglich (8).

a) Konkurrierende (kompetitive) Hemmung.
Die Inhibitoren „kämpfen" um den Besitz der aktiven molekülbindenden Gruppe des Substrates.
(z.B. Benzoylcholin)

b) Nicht konkurrierende Hemmung.
Diese Inhibitoren können auf zwei Arten mit dem Enzym reagieren:
aa) reversibel (die Reaktion findet an der anionischen Gruppe statt)
bb) irreversibel (die Reaktion findet an der esteratischen Gruppe statt).

Wir sind aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit und der Arbeiten unserer Abteilung nicht in der Lage zu entscheiden, welche Art der Hemmung infrage kommen könnte. Zudem besteht noch die Möglichkeit, daß ein Metabolit von Thiopental inhibitorisch wirksam ist, was durch die Konzentrationsanreicherung von Thiopental in der Leber (1, 20, 21) und dem dort stattfindenden raschen Abbau (4) durchaus denkbar wäre.

Das Desulfurierungsprodukt Pentobarbital kommt nach den Untersuchungen von DOENICKE (unveröffentlicht) als Inhibitor nicht infrage, da bei Inkubation von Pentobarbital kein Abfall von Pentobarbital auch bei steigender Enzymaktivität meßbar war.

Zum Schluß wäre noch zu erörtern, warum nach langsamer Thiopentalinjektion die Aktivitätshemmung der Pseudocholinesterase ihr Maximum später erreicht und länger anhält, als nach schnell Injektion (Abb. 8).

Der ein bis zwei Minuten später erreichte Konzentrationsgipfel von Thiopental im Serum nach langsamer Injektion (Abb. 5) kann für die später einsetzende maximale Aktivitätshemmung der Pseudocholinesterase nicht allein verantwortlich gemacht werden, da dieses Maximum im Vergleich zur schnellen Injektion 25 Minuten später erreicht wurde.

Bei diesem Vergleich sind unsere Meßwerte wegen der geringen Anzahl von Versuchspersonen und methodischer Fehler kritisch zu beurteilen. Sie reichen nicht aus, die nach langsamer Injektion einsetzende späte Hemmung der Pseudocholinesterase zu erklären.

Die verminderte Gesamtaktivität der Pseudocholinesterase bei langsamer

Injektion kann ihre Ursache in einer unterschiedlichen Verteilung von Thiopental im Organismus haben (10).

Sofort nach Injektion wandert das Thiopental in die gut durchbluteten Organe und wird dort gespeichert oder abgebaut. Je höher nun die Konzentration im Blut ist, umso größer ist auch das Konzentrationsgefälle zu diesen Organen und umso größer auch des dahin einflutenden Thiopentals. Die Plasmakonzentration nimmt folglich stark ab.

Bei langsamer Injektion bleibt hingegen das Konzentrationsgefälle niedriger, die Abwanderungsgeschwindigkeit geringer und die Plasmakonzentration folglich höher.

Es bleibt daher mehr Thiopental im Serum um die Aktivität der Pseudocholinesterase zu hemmen.

Andererseits bleibt durch unterschiedlcihe Proteinbindung bei schneller Injektion mehr freies d.h. wirksames Thiopental im Serum. Dieses kann mit dem Enzym einen Komplex bilden und auf diese Weise für die schneller eintretende maximale Hemmung bei rascher Injektion verantwortlich gemacht werden (16).

VI. ZUSAMMENFASSUNG

An acht Versuchspersonen wurde nach schneller (5 sec) und langsamer (30 – 60 sec) Injektion von 5 mg/kg Körpergewicht Thiopental die Pseudocholinesteraseaktivität nach der Mehtode von KALOW bestimmt und die Thiopentalkonzentration im Serum nach GOLDBAUM gemessen.

Gleichzeitig wurde ein EEG geschrieben und Pulsfrequenz und Blutdruck registriert.

Dabei zeigte sich eine Hemmung der Pseudocholinesteraseaktivität im Serum.

Nach schneller Injektion setzte die Aktivitätshemmung früher ein, als bei langsamer Injektion. Im Gegensatz zur langsamen Injektion erreichte hierbei die Pseudocholinesteraseaktivität nach 120 Minuten wieder ihren Ausgangswert.

Nach schneller Injektion werden größere Schlaftiefen erreicht und die Proban den erwachen früher aus der Narkose, entsprechend dem Verlauf der Serumkonzentrationskurve des Thiopentals. Blutdruck und Puls differieren bei schneller und langsamer Injektion nicht nennenswert.

VII. LITERATUR

1. BLOCH, W.
EBIGT, J.
Zum Stoffwechsel radioakt. mark. Barbiturate und Thiobarbiturate
Arzneimittel-Forschg. 7, 575–576 (1957); 11, 59–126 (1961); 10, 709–952 (1960)

2. BRODIE, B.B.
MARK, L.C.
PAPPER, E.M.
LIEF, P.A.
BERNSTEIN, E.
The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological material.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 98, 85 (1950)

3. BRODIE, B.B.
Physiological disposition and chemical fate of thiobarbiturates in the body.
Federation Proceeding: 11, 632 (1952)

4. BRODIE, B.B.
AXELROD, J.
COOPER, J.R.
GAUDETTE, L.
LA DU, B.N.
Detoxication of drugs and other foreign compounds by liver microsomes.
Science 121, 603 (1955)

5. BRODIE, B.B.
GILLETTE, J.R.
LA DU, B.N.
Enzymatic metabolism of drugs and other foreign compounds.
Arm. Rev. Biochem. 27, 527 (1958)

6. DALE, H.H.
Harvey B. Lekt. 32, 229 (1937)

7. DEMENT, W.C.
KLEITMAN, N.
Cyclic Variations in EEG during sleep an their Relation to Eye Movements, Body Motility and dreaming.
EEG-clin. Neurophysiol. 9, 673–689 (1957)

8. DOENICKE, A.
Beitrag für das Handbuch der Inneren Medizin.
(in Vorbereitung)

9. FREY, H.H.
DOENICKE, A.
JAEGER, G.
Konzentration eines Thiobarbiturates im Serum während der ersten 24 Stunden nach i.v. verabreichten Kurznarkosen.
Arzneimittelforschung 7, 333 (1957)

10. FREY, H.H.
Die Bedeutung der Verteilung im Organismus für die Wirkungsdauer intravenöser Kurznarkotika.
Deutsche Tierärztl. Wschr. 70, 642 (1963)

11. FREY, H.H.
Vergleichende Untersuchungen zum Stoffwechsel intravenöser Kurznarkotika.
Arch.int. pharmacodyn. 118, 12 (1959)

12. FREY, H.H.
DOENICKE, A.
JAEGER, G.
Quantitative Bedeutung der Desulfurierung im Stoffwechsel von Thiobarbituraten.
Med. exp. 4, 243 (1961)

13. GIBBS, F.A.
GIBBS, E.L.
Atlas of Electroencephalographic.
Vo. 3 Cambridge (1964)

14. GOEDDE, H.W.
DOENICKE, A.
ALTLAND, K.
Pseudocholinesterasen
Springer-Verlag (1967)

15. GOLDBAUM, L.R.
Determination of barbiturates. Ultraviolet spectrophotometric method with differentiation of several barbiturates.
Analytical Chemestrie 24, 1604 (1952)

16. GOLDBAUM, L.R.
SMITH, P.K.
The interaction of barbiturates with serum albumin and its possible relation to their disposition and pharmalogical actions.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 111, 197 (1954)

17. KALOW, W.
LINDSAY, H.A.
A comparision of optical and manometric methods for the assay of human serum cholinesterase.
Canad. J. Biochem. Physiol. 33, 568 (1955)

18. KUGLER, I.
Elektroencephalographie in Klinik und Praxis.
Thieme-Verlag, Stuttgart 2. Auflage (1966)

19. LOOMIS, A.L.
HARVEY, E.N.
HOBART, G.A.
Distribution of disturbance patterns in human EEG, with spec.refer. to sleep.
C.C. Thomas, Springfield 413–430 (1938)

20. RAVENTOS, J.
Distribution in body and metabolic fate of barbiturates.
J. Pharm. and Pharmacol. 6, 217 (1954)

21. RAVENTOS, J.
Distribution in body and metabolic fate of barbiturates.
J. Pharm. and Pharmacol. 6, 217 (1954)

22. ROTH, B.
L'EEG dans le Narkolepsie cabalepsie.
EEG. clin. Neuroph. 170–190 (1964)

23. STEDDMANN, E.
EASON, L.
Biochem. J. 26, 2056 (1932

24. WHITTAKER, V.P.
Physiol. Rev. 31, 312 (1951)

Für die Überlassung des Themas danke ich

Herrn Professor Dr. A. Doenicke.

LEBENSLAUF

Am 28.9.1940 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Viktor Hostalka und dessen Ehefrau Anna, geb. Haala, in Plan bei Marienbad geboren.

Nach dem Abschluß meiner Gymnasialausbildung an der Winfriedschule in Fulda 1960 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Würzburg.
1968 beendete ich das Studium an der Universität München mit dem Staatsexamen.

Im Anschluß daran war ich 1 Jahr lang an der Anaesthesieabteilung der Chirurgischen Poliklinik der Universität München als Medizinalassistent tätig.
Ein weiteres halbes Jahr verbrachte ich im Anschluß daran in der Anaestesieabteilung eines Städtischen Krankenhauses in Rotterdamm.
Meine internistische Ausbildung erfolgte für ein viertel Jahr am Zentralkrankenhaus Gauting.
Von dort kehrte ich wieder an die Anaesthesieabteilung der Chirugischen Poliklinik zurück, der ich seit meiner Bestallung im Sommer 1970 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle angehöre.